БОЛАЛАРДА IgA-ВАСКУЛИТ РИВОЖЛАНИШИДА NOS1 G-84A ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЭҲТИМОЛИЙ АҲАМИЯТИ

Jakhonov Azizbek Kholmirzaevich (European Medical University, Tashkent State Medical University)

Abdukayumova Gulnora Jahongir qizi (European Medical University, Faculty of Dentistry, 3rd-Year Student, Group 305-A)

Berdiqobilova Mahliyo Khurshidovna (Tashkent State Medical University)

Аннотация

Долзарблиги. IgA-васкулит (IgA vasculitis, IgAV) болаларда энг кўп учрайдиган тизимли майда томирлар васкулитларидан бири бўлиб, асосан тери, бўғимлар, меъда-ичак тизими ва буйракларни зарарлайди. Касаллик патогенезида иммун комплексларнинг шаклланиши ва томир деворида IgA1-доминант депозитларнинг тўпланиши билан бир қаторда эндотелиал дисфункция ҳам муҳим аҳамиятга эга. Сўнгги йилларда азот оксиди (NO) тизимининг томир гомеостазини сақлашдаги ролига катта эътибор қаратилмоқда. NO синтезида иштирок этувчи ферментлардан бири — нейронал азот оксиди синтазаси (nNOS), уни кодловчи **NOS1** гени ҳисобланади. NOS1 асосан нерв тизими билан боғлиқ деб қаралса-да, унинг томир девори ва эндотелиал функциядаги роли ҳам тобора кўпроқ ўрганилмоқда.

Мақсад. Болаларда IgA-васкулит патогенезида эндотелиал дисфункция ва NO тизимининг ўрнини таҳлил қилиш ҳамда **NOS1 G-84A полиморфизмининг** касаллик ривожланиши ва клиник фенотипи билан эҳтимолий боғлиқлигини илмий адабиётлар асосида баҳолаш.

Материаллар ва усуллар. Мақола тайёрлашда IgA-васкулит, эндотелиал дисфункция, азот оксиди, NOS1/nNOS ва генетик полиморфизмларга бағишланган халқаро илмий адабиётлар таҳлил қилинди. PubMed, PMC ва халқаро рецензияланадиган журналларда эълон қилинган тадқиқотлар асосий манба сифатида олинди. NOS1 генининг биологик хусусиятлари, NO метаболизми, томир эндотелийсидаги функцияси ҳамда болаларда эндотелиал дисфункция билан генетик вариантларнинг боғлиқлигига оид маълумотлар таҳлил қилинди.

Натижалар. Адабиётлар таҳлили IgA-васкулитда иммун комплекслар, яллиғланиш медиаторлари, нейтрофиллар фаоллашуви ва эндотелиал шикастланиш ўзаро боғлиқ жараёнлар эканлигини кўрсатади. NO тизими томир тонуси, тромбоцитлар фаоллиги, лейкоцитларнинг эндотелийга адгезияси ва томир деворининг яллиғланишга жавобини тартибга солишда иштирок этади. Болаларда ўтказилган генетик тадқиқотларда NOS1 вариантларининг эндотелиал функциядаги фарқлар билан боғлиқлиги кўрсатилган. Бироқ IgA-васкулитда айнан NOS1 G-84A полиморфизмининг клиник аҳамиятини аниқлаш учун махсус генетик-клиник тадқиқотлар зарур.

Хулоса. NOS1 G-84A полиморфизми болаларда IgA-васкулитнинг генетик мойиллиги ва эндотелиал дисфункциясини ўрганиш учун истиқболли молекуляр маркер бўлиши мумкин. Унинг IgA-васкулитга мойиллик, касаллик оғирлиги ва буйрак зарарланиши билан боғлиқлигини аниқлаш учун катта ҳажмдаги клиник-генетик тадқиқотлар талаб этилади.

Калит сўзлар: IgA-васкулит, болалар, эндотелиал дисфункция, азот оксиди, NOS1, nNOS, G-84A, генетик полиморфизм, васкулит, нефрит.

КИРИШ

IgA-васкулит (IgAV), аввалроқ Генох–Шёнлейн пурпураси деб аталган, болалик даврида энг кўп учрайдиган тизимли майда томирлар васкулитидир. Касаллик асосан капиллярлар, венулалар ва артериолаларни зарарлайди ҳамда гистологик жиҳатдан IgA1-доминант иммун депозитлари билан характерланади. Клиник жиҳатдан касаллик пальпацияланувчи пурпура, артралгия ёки артрит, абдоминал синдром ва буйрак зарарланиши билан намоён бўлади.

IgA-васкулит асосан болаларда кузатилади. Эпидемиологик маълумотларга кўра, касалликнинг энг юқори частотаси 4–6 ёш оралиғида кузатилади ва беморларнинг катта қисми 10 ёшгача бўлган болаларга тўғри келади. Юқори нафас йўллари инфекциялари касаллик бошланишидан олдин кўп учрайдиган омиллардан ҳисобланади.

IgA-васкулитнинг патогенези ҳозирги вақтда кўп омилли жараён сифатида қаралади. Инфекцион триггерлар, генетик мойиллик, иммун тизимининг дисрегуляцияси, галактоза танқис IgA1 (Gd-IgA1) ҳосил бўлиши, аутоантитаналар ва иммун комплекслар касаллик ривожланишида ўзаро таъсир қилади. Gd-IgA1 сақловчи иммун комплексларнинг томирлар девори ва буйрак мезангийсида тўпланиши яллиғланиш каскадини кучайтиради.

Сўнгги йилларда IgA-васкулит патогенезида **эндотелиал дисфункция** масаласига алоҳида эътибор берилмоқда. Эндотелий нафақат томир деворини қоплаб турувчи пассив структура, балки яллиғланиш, коагуляция, вазодилатация ва иммун ҳужайраларнинг томир деворига миграциясини бошқарувчи фаол орган ҳисобланади.

IgA-васкулитда иммун комплекслар эндотелиал ҳужайраларни фаоллаштириб, NF-κB ва ERK1/2 каби сигнал йўлларини ишга тушириши, хемокинлар ишлаб чиқарилишини кучайтириши ва нейтрофилларни жалб

қилиши мумкин. Шунингдек, IgA1 билан индукцияланган эндотелиал ҳужайралар апоптози ҳақида ҳам экспериментал маълумотлар мавжуд.

Эндотелиал функцияни тартибга солувчи муҳим молекулалардан бири — **азот оксиди (NO)**. NO L-аргининдан азот оксиди синтаза ферментлари оиласи иштирокида синтезланади. Ушбу оилага асосан учта изоформа киради: NOS1 (nNOS), NOS2 (iNOS) ва NOS3 (eNOS). NOS3 анъанавий равишда эндотелиал NO ишлаб чиқаришнинг асосий манбаи сифатида қаралган бўлса-да, кейинги тадқиқотлар NOS1нинг ҳам томирлар физиологияси ва эндотелиал гомеостазда муҳим роль ўйнашини кўрсатмоқда.

NOS1 гени neuronal nitric oxide synthase 1 (nNOS) ферментини кодлайди. У асосан нейронларда экспрессияланиши билан машҳур бўлса-да, nNOS томир эндотелийсида ҳам мавжуд бўлиб, NO сигнализацияси орқали томир тонуси ва маҳаллий қон оқимини бошқаришда иштирок этади.

Айниқса қизиқ жиҳат шундаки, болаларда ўтказилган генетик тадқиқотларда NOS1 генининг айрим SNP вариантлари эндотелиал дисфункция билан статистик жиҳатдан боғлиқ эканлиги аниқланган. 5–10 ёшдаги 122 нафар болани қамраб олган тадқиқотда 11 та NOS1 SNP варианти нормал эндотелиал функцияга эга болалар ва эндотелиал дисфункцияси бўлган болалар ўртасида фарқ қилган.

Бу маълумотлар NOS1 генетик вариациялари болалик даврида эндотелиал функцияга таъсир қилиши мумкинлигини кўрсатади. Шу сабабли эндотелиал шикастланиш муҳим патогенетик механизм бўлган IgA-васкулитда NOS1 полиморфизмларини ўрганиш илмий қизиқиш уйғотади.

Шу нуқтаи назардан **NOS1 G-84A полиморфизми** болаларда IgA-васкулитнинг ривожланиши, клиник кечиши ва айниқса эндотелиал

дисфункция билан боғлиқ хусусиятларини ўрганиш учун истиқболли генетик маркер сифатида қаралиши мумкин.

МАТЕРИАЛЛАР ВА УСУЛЛАР

Ушбу мақола адабиётлар таҳлили шаклида тайёрланди. Таҳлилда IgA-васкулит патогенези, эндотелиал дисфункция, NO тизими, NOS1/nNOS ва генетик полиморфизмларга бағишланган халқаро илмий ишлар ўрганилди.

Асосий эътибор қуйидаги йўналишларга қаратилди:

1. болаларда IgA-васкулитнинг эпидемиологияси;
2. IgA-васкулитнинг иммунопатогенези;
3. эндотелиал ҳужайраларнинг касалликдаги роли;
4. NO тизимининг томир гомеостазидаги аҳамияти;
5. NOS1/nNOSнинг томирлар физиологиясидаги роли;
6. NOS1 генетик вариантларининг эндотелиал функция билан боғлиқлиги;
7. NOS1 G-84A полиморфизмининг эҳтимолий клиник аҳамияти.

Адабиётларни таҳлил қилишда PubMed ва PMC базаларида индексацияланган мақолалар, шунингдек халқаро рецензияланадиган журналларда эълон қилинган илмий тадқиқотлардан фойдаланилди.

Мақоланинг муҳим методологик жиҳати шундан иборатки, NOS1 G-84A ва IgA-васкулит ўртасидаги тўғридан-тўғри боғлиқликни тасдиқловчи маълумотлар чекланган. Шу сабабли NOS1нинг IgA-васкулитдаги эҳтимолий роли биологик механизмлар ва эндотелиал дисфункция бўйича мавжуд далиллар асосида гипотеза сифатида баҳоланди.

НАТИЖАЛАР

1. IgA-васкулит ва эндотелиал шикастланиш

Адабиётлар таҳлили IgA-васкулитда эндотелиал ҳужайралар касаллик патогенезининг муҳим иштирокчиси эканлигини кўрсатади.

IgA1 сақловчи иммун комплекслар эндотелиал ҳужайралар билан ўзаро таъсир қилиб, яллиғланиш сигналларини кучайтириши мумкин. Натижада эндотелий юзасида адгезия молекулалари ва хемокинлар экспрессияси ортиб, нейтрофиллар томир деворига жалб қилинади.

Фаол IgA-васкулитли беморлар қон зардоби билан ўтказилган экспериментал тадқиқотларда эндотелиал ҳужайраларда CCL5, CXCL16 ва CXCL1 каби хемокинларнинг ошиши ҳамда NF-κB ва ERK1/2 сигнал йўлларининг фаоллашиши кузатилган.

Бу жараёнлар томир деворининг ўтказувчанлигини ошириб, касалликка хос пурпура ва бошқа органлардаги микроваскуляр шикастланишга шароит яратади.

2. Азот оксиди ва томир гомеостази

NO томир гомеостазининг асосий медиаторларидан бири ҳисобланади. У томир силлиқ мушакларининг бўшашишини таъминлайди, тромбоцитлар агрегациясини чеклайди, лейкоцитларнинг эндотелийга ёпишишини камайтиради ва томир деворидаги яллиғланиш жараёнларини тартибга солади.

NO синтезида NOS ферментлари иштирок этади. Улар орасида NOS1 ва NOS3 конститутив равишда ифодаланади, NOS2 эса асосан яллиғланиш стимуллари таъсирида индукцияланади.

Анъанавий равишда эндотелиал NOнинг асосий манбаи NOS3 деб қаралган. Бироқ замонавий маълумотлар nNOS/NOS1 ҳам томир эндотелийсида

мавжудлиги ва томир гомеостазини таъминлашда иштирок этишини кўрсатмоқда.

3. NOS1 генининг эндотелиал функциядаги роли

NOS1 генининг асосий маҳсулоти — nNOS ферменти бўлиб, у L-аргининдан NO ҳосил бўлишини таъминлайди.

NOS1нинг томирлардаги таъсири бир неча механизмлар орқали амалга ошиши мумкин:

NO ҳосил бўлишини таъминлаш;

томир силлиқ мушаклари тонусини бошқариш;

маҳаллий қон оқимини модуляция қилиш;

эндотелиал ҳужайралар сигнализациясида иштирок этиш;

оксидловчи стресс билан боғлиқ жараёнларни тартибга солиш;

NO биологик мавжудлигини шакллантириш.

nNOSнинг томир физиологиясидаги ролига бағишланган халқаро обзорларда NOS1нинг эндотелийда ҳам ифодаланиши ва юрак-қон томир тизими гомеостазида муҳим аҳамиятга эга эканлиги қайд этилган.

4. Болаларда NOS1 генетик вариантлари ва эндотелиал дисфункция

NOS1 ва эндотелиал функция ўртасидаги боғлиқликни баҳолаган муҳим тадқиқотлардан бири болаларда ўтказилган.

Ушбу тадқиқотда 5–10 ёшдаги 122 нафар бола текширилган бўлиб, уларнинг 84 нафари нормал эндотелиал функцияга, 38 нафари эса эндотелиал дисфункцияга эга бўлган.

Тадқиқотда NOS1 гени бўйича 209 SNP таҳлил қилинган. Шундан 11 та NOS1 SNP нормал эндотелиал функция ва эндотелиал дисфункция гуруҳлари

ўртасида статистик жиҳатдан фарқ қилган. Муаллифлар NOS1 генетик вариантлари болаларда эндотелиал функция вариациясининг бир қисмини белгилаши мумкин деган хулосага келган.

Ушбу натижа IgA-васкулит учун тўғридан-тўғри далил бўлмаса-да, болалик даврида NOS1 генетик хусусиятлари эндотелиал фенотип билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

5. NOS1 G-84A полиморфизми ва IgA-васкулит

IgA-васкулит генетикасига бағишланган халқаро обзорлар касалликда бир қатор генлар ва молекуляр йўллар ўрганилганини кўрсатади. NO тизими ҳам IgA-васкулит патогенезининг потенциал иштирокчиларидан бири сифатида қаралади.

Шу билан бирга, мавжуд халқаро адабиётлар таҳлили NOS1 G-84A полиморфизмининг айнан IgA-васкулитга мойиллик ёки касаллик оғирлиги билан боғлиқлигини ишончли равишда тасдиқлаш учун ҳозирча етарли эмаслигини кўрсатади.

Шунинг учун NOS1 G-84A бўйича тадқиқотни **янги илмий йўналиш** сифатида қараш мақсадга мувофиқ.

МУҲОКАМА

IgA-васкулитнинг патогенези мураккаб бўлиб, уни фақат иммун комплекслар депозицияси билан тушунтириш етарли эмас. Ҳозирги қарашларга кўра, касалликда генетик мойиллик, иммунологик бузилишлар, комплемент тизими, нейтрофиллар, эндотелиал ҳужайралар ва оксидловчи стресс ўзаро боғлиқ ҳолда иштирок этади.

IgAVда Gd-IgA1 сақловчи иммун комплексларнинг ҳосил бўлиши ва тўқималарга депозицияланиши яллиғланиш жараёнини бошлаб берувчи

муҳим механизмлардан бири ҳисобланади. Буйракда ушбу иммун комплекслар мезангий ҳужайраларини фаоллаштириб, яллиғланиш ва тўқима шикастланишига олиб келиши мумкин.

Бироқ иммун комплекслар таъсирида юзага келадиган эндотелиал шикастланиш касалликнинг тери ва бошқа органлардаги микроваскуляр намоён бўлишини тушунтиришда алоҳида аҳамиятга эга.

NO тизими эса ушбу жараёнда муҳим боғловчи механизм бўлиши мумкин. Нормал шароитда NO томирларнинг кенгайиши, тромбоцитлар фаоллигининг чекланиши ва лейкоцитларнинг эндотелийга адгезиясининг пасайишини таъминлайди. NO биологик мавжудлиги ўзгарганда эндотелийнинг яллиғланишга мойиллиги ортиши мумкин.

NOS1 ушбу тизимнинг муҳим компонентларидан биридир. Илгариги қарашларда NOS1 асосан нейронал фермент сифатида баҳоланган бўлса, замонавий тадқиқотлар nNOSнинг томирларда ҳам муҳим функцияларга эга эканлигини кўрсатмоқда.

Болаларда ўтказилган генетик тадқиқот NOS1 вариантлари ва эндотелиал дисфункция ўртасида статистик боғлиқлик бўлиши мумкинлигини кўрсатган. Бу натижа IgA-васкулит каби эндотелиал шикастланиш билан кечувчи касалликларда NOS1ни ўрганиш учун биологик асос яратади.

Шу билан бирга, бу маълумотни IgA-васкулитга тўғридан-тўғри экстраполяция қилишда эҳтиёткорлик зарур. Чунки эндотелиал дисфункция турли касалликларда бир хил молекуляр механизмлар орқали юзага келмаслиги мумкин.

IgA-васкулитнинг генетикасига бағишланган обзорларда NOS1, NOS2 ва NOS3 азот оксиди тизими билан боғлиқ генлар сифатида қайд этилган. Бироқ IgAVда генетик тадқиқотлар кўпроқ NOS2A ва NOS3га қаратилган.

Шу сабабли **NOS1 G-84A полиморфизми**ни ўрганиш IgA-васкулит генетикасида тўлдирилиши лозим бўлган йўналишлардан бири сифатида қаралиши мумкин.

Келажакда NOS1 G-84A полиморфизмини қуйидаги клиник кўрсаткичлар билан биргаликда ўрганиш мақсадга мувофиқ:

тери синдромининг оғирлиги;

абдоминал синдром мавжудлиги;

бўғим синдроми;

гематурия;

протеинурия;

IgA-васкулит нефрити;

буйрак функцияси;

CRP ва бошқа яллиғланиш маркерлари;

NO метаболитлари;

эндотелиал дисфункция маркерлари.

Бундай ёндашув генотип–фенотип муносабатларини аниқлаш имконини беради.

ХУЛОСА

IgA-васкулит болаларда кенг тарқалган системали майда томирлар васкулити бўлиб, унинг патогенезида иммун комплекслар, яллиғланиш, нейтрофиллар фаоллашуви ва эндотелиал шикастланиш ўзаро боғлиқ ҳолда иштирок этади.

NO тизими томир гомеостазини таъминлашда муҳим аҳамиятга эга. NOS1 томонидан кодланувчи nNOS ферменти нафақат нерв тизимида, балки томир тизимида ҳам NO-сигнализация жараёнларида иштирок этади. Халқаро

тадқиқотлар NOS1 генетик вариантларининг болаларда эндотелиал функция билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатган.

Шу нуқтаи назардан NOS1 G-84A полиморфизми IgA-васкулитда генетик мойиллик ва эндотелиал дисфункцияни ўрганиш учун қизиқарли молекуляр нишон ҳисобланади.

Бироқ ҳозирги адабиётлар NOS1 G-84A полиморфизмининг IgA-васкулит билан тўғридан-тўғри боғлиқлигини тасдиқлаш учун етарли эмас. Шу сабабли ушбу полиморфизмнинг касаллик ривожланиши, клиник оғирлиги ва буйрак зарарланиши билан муносабатини аниқлашга қаратилган клиник-генетик тадқиқотлар зарур.

Келажакда NOS1 G-84A генотипини NO метаболитлари ва эндотелиал дисфункция маркерлари билан биргаликда баҳолаш IgA-васкулит патогенезида ген–муҳит–эндотелий ўзаро таъсирини яхшироқ тушуниш имконини бериши мумкин.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. He X, Yu C, Zhao P, et al. **Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review.** Frontiers in Pediatrics. 2022;9:771619.
2. Roberts ISD, et al. **IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications.** Pediatric Nephrology.
3. Zhang Y, et al. **A Review of the Mechanism of Vascular Endothelial Injury in Immunoglobulin A Vasculitis.** Frontiers in Pediatrics. 2022.
4. Wang Y, et al. **IgA vasculitis update: Epidemiology, pathogenesis, and biomarkers.** Frontiers in Pediatrics. 2022.
5. Pillebout E, et al. **IgA Vasculitis: An Update on Treatment.** 2024.

6. González LM, et al. **Gastrointestinal manifestations and pathogenesis in childhood immunoglobulin A vasculitis.** 2024.

7. Costa ED, Rezende BA, Cortes SF, Lemos VS. **Neuronal Nitric Oxide Synthase in Vascular Physiology and Diseases.** Frontiers in Physiology. 2016;7:206.

8. Khan SA, et al. **Genetic variance in Nitric Oxide Synthase and Endothelin Genes among children with and without Endothelial Dysfunction.** Journal of Translational Medicine. 2013;11:227.

9. Zhou L, Zhu DY. **Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications.** Nitric Oxide. 2009;20(4):223–230.

10. López-Mejías R, et al. **Genetics of immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): An updated review.** Autoimmunity Reviews. 2018;17:301–315.

11. **Vascular and perivascular nitric oxide release and transport: biochemical pathways of neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and endothelial NOS3.**

12. **Nitric oxide in cellular adaptation and disease.** International review of NOS biology and NOS1-dependent signaling.

13. **Genetic variance in Nitric Oxide Synthase and Endothelin Genes among children with and without Endothelial Dysfunction.** Journal of Translational Medicine.